

Pat'd PCT/TO 18 JAN 2005

PCT/KR 03/01443

RG/KR 28.07.2003

REC'D 13 AUG 2003

WIPO

PCT

대한민국 특허청

KOREAN INTELLECTUAL
PROPERTY OFFICE

별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

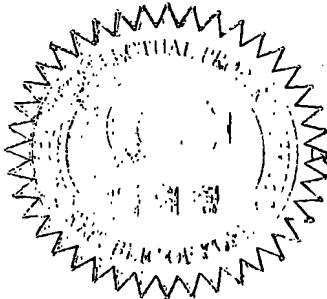
This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출원번호 : 10-2002-0042793
Application Number

출원년월일 : 2002년 07월 20일
Date of Application JUL 20, 2002

출원인 : 한국과학기술연구원
Applicant(s) KOREA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY

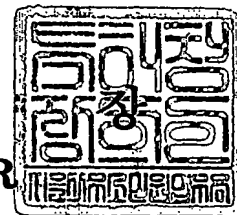
PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



2003 년 07 월 16 일

특 허 청

COMMISSIONER



BEST AVAILABLE COPY

【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0012
【제출일자】	2002.07.20
【국제특허분류】	A61K 9/00
【발명의 명칭】	난용성 약물의 가용화용 점막흡착성 조성물, 이를 이용한 난용성 약물의 가용화용 제형 및 이들의 제조 방법
【발명의 영문명칭】	MUCOADHESIVE COMPOSITION AND FORMULATION FOR SOLUBILIZATION OF INSOLUBLE DRUGS AND PREPARATION METHOD THEREOF
【출원인】	
【명칭】	한국과학기술연구원
【출원인코드】	3-1998-007751-8
【대리인】	
【성명】	박장원
【대리인코드】	9-1998-000202-3
【포괄위임등록번호】	2000-005976-8
【발명자】	
【성명의 국문표기】	정혜선
【성명의 영문표기】	CHUNG, Hesson
【주민등록번호】	611117-2030217
【우편번호】	402-715
【주소】	인천광역시 남구 관교동 쌍용아파트 3동 507호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	정서영
【성명의 영문표기】	JEONG, Seo Young
【주민등록번호】	560310-1019120
【우편번호】	411-747
【주소】	경기도 고양시 일산구 주엽2동 문촌마을 라이프아파트 205 동 501호
【국적】	KR

【발명자】

【성명의 국문표기】

권익찬

【성명의 영문표기】

KWON, Ick Chan

【주민등록번호】

590302-1690820

【우편번호】

139-230

【주소】

서울특별시 노원구 하계동 시영7단지아파트 706동 704호

【국적】

KR

【발명자】

【성명의 국문표기】

박영택

【성명의 영문표기】

PARK, Yeong Taek

【주민등록번호】

580601-1821012

【우편번호】

425-735

【주소】

경기도 안산시 본오3동 태영아파트 203동 602호

【국적】

KR

【발명자】

【성명의 국문표기】

이인현

【성명의 영문표기】

LEE, In Hyun

【주민등록번호】

751202-1560314

【우편번호】

156-011

【주소】

서울특별시 동작구 신대방1동 600-99

【국적】

KR

【심사청구】

청구

【취지】

특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인 박장원 (인)

【수수료】

【기본출원료】

20 면 29,000 원

【가산출원료】

37 면 37,000 원

【우선권주장료】

0 건 0 원

【심사청구료】

58 항 1,965,000 원

【합계】

2,031,000 원

【감면사유】

정부출연연구기관

【감면후 수수료】

1,015,500 원

【첨부서류】

1. 요약서·명세서(도면)_1통

【요약서】

【요약】

본 발명은 점막흡착성을 가지는 난용성 약물의 가용화를 위한 새로운 조성물; 상기 가용화용 조성물을 포함하는 난용성 약물의 제형; 및 상기 조성물 및 제형의 제조 방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 상기 조성물은 한 가지 이상의 모노글리세라이드 (monoglyceride)계 화합물 4~90 중량% 및 한 가지 이상의 기름 (oil) 0.01~90 중량%로 이루어진다. 본 발명은 또한 유화제를 포함한 난용성 약물의 가용화를 위한 새로운 조성물; 상기 가용화용 조성물을 포함하는 약물의 제형; 및 그것의 제조 방법에 관한 것으로, 상기 유화제를 포함한 난용성 약물의 가용화용 조성물은 한 가지 이상의 모노글리세라이드 (monoglyceride)계 화합물 4~90 중량%, 한 가지 이상의 기름 (oil) 0.01~90 중량% 및 한 가지 이상의 유화제 0.01~90 중량%로 이루어진다. 본 발명의 조성물은 상온에서 액상 또는 반고상으로 존재하나 체온에서는 점막흡착성을 가지는 액상을 형성하므로 약물 전달체제로 적합하다.

【대표도】

도 1

【명세서】

【발명의 명칭】

난용성 약물의 가용화용 점막흡착성 조성물, 이를 이용한 난용성 약물의 가용화용 제형 및 이들의 제조 방법{MUCOADHESIVE COMPOSITION AND FORMULATION FOR SOLUBILIZATION OF INSOLUBLE DRUGS AND PREPARATION METHOD THEREOF}

【도면의 간단한 설명】

도 1은 본 발명의 실시예 20의 난용성 약물의 가용화용 액상제형을 경구 투여한 후 혈중 및 장기내의 파이렌의 농도를 HPLC 법으로 정량한 그래프이다. 비교군으로 트리카프릴린 에멀전을 경구 투여하였다.


- ■ - ; 본 발명의 난용성 약물의 가용화용 액상제형을 경구로 투여한 군 (파이렌 2 mg 투여, 액상제형의 무게비, 모노올레인:트리카프릴린:파이렌= 64.3:32.2:3.5, 실시예 20의 액상제형),


- □ - ; 비교군인 트리카프릴린 에멀전을 경구로 투여한 군 (파이렌 2 mg 투여, 에멀전의 무게비, 트리카프릴린:트윈 80:파이렌:물= 8.65:0.95:0.4:90, 실시예 25의 비교군).

도 2는 본 발명의 실시예 20의 난용성 약물의 가용화용 액상제형을 경구 투여한 후 1시간 또는 2 시간 경과 후 장내의 파이렌의 농도를 HPLC 법으로 정량한 그래프이다. 비교군으로 트리카프릴린 에멀전을 경구 투여하였다.


실험군 ; 본 발명의 난용성 약물의 가용화용 액상제형을 경구로 투여한 군 (파이렌 2 mg 투여, 액상제형의 무게비, 모노올레인:트리카프릴린:파이렌= 64.3:32.2:3.5, 실시예 20의 액상제형),


비교군; 트리카프릴린 에멀전을 경구로 투여한 군 (파이렌 2 mg 투여, 에멀전의 무게비, 트리카프릴린:트윈 80:파이렌:물= 8.65:0.95:0.4:90, 실시예 25의 비교군),

-  - ; 투여 후 1 시간 경과 후 장내의 파이렌의 농도,

-  - ; 투여 후 2 시간 경과 후 장내의 파이렌의 농도.

도 3은 본 발명의 실시예 24의 유화제를 포함한 난용성 약물의 가용화용 액상제형을 경구 투여한 후 혈중 및 장기내의 파이렌의 농도를 HPLC 법으로 정량한 그래프이다. 비교군으로 트리카프릴린 에멀전을 경구 투여하였다.

-  - ; 본 발명의 난용성 약물의 가용화용 액상제형을 경구로 투여한 군 (파이렌 2 mg 투여, 액상제형의 무게비, 모노올레인:트리카프릴린:트윈 80:파이렌= 53.6:26.8:16.1:3.5, 실시예 24의 액상제형),

-  - ; 비교군인 트리카프릴린 에멀전을 경구로 투여한 군 파이렌 2 mg 투여, 에멀전의 무게비, 트리카프릴린:트윈 80:파이렌:물= 8.65:0.95:0.4:90, 실시예 25의 비교군).

도 4는 본 발명의 실시예 24의 유화제를 포함한 난용성 약물의 가용화용 액상제형을 경구 투여한 후 1시간 또는 2 시간 경과 후 장내의 파이렌의 농도를 HPLC 법으로 정량한 그래프이다. 비교군으로 트리카프릴린 에멀전을 경구 투여하였다.

실험군 ; 본 발명의 난용성 약물의 가용화용 액상제형을 경구로 투여한 군 (파이렌 2 mg 투여, 액상제형의 무게비, 모노올레인:트리카프릴린:트윈 80:파이렌= 53.6:26.8:16.1:3.5, 실시예 24의 액상제형),

비교군 ; 트리카프릴린 에멀전을 경구로 투여한 군 (파이렌 2 mg 투여, 에멀전의 무게비, 트리카프릴린:트윈 80:파이렌:물= 8.65:0.95:0.4:90, 실시예 25의 비교군),

- ■ - ; 투여 후 1 시간 경과 후 장내의 파이렌의 농도,

- □ - ; 투여 후 2 시간 경과 후 장내의 파이렌의 농도.

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<17> 본 발명은 점막흡착성을 가지는 난용성 약물의 가용화를 위한 새로운 조성물; 상기 가용화용 조성물을 포함하는 약물의 제형; 및 상기 조성물 및 제형의 제조 방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 상기 조성물은 한 가지 이상의 모노글리세라이드 (monoglyceride)계 화합물 4~90 중량% 및 한 가지 이상의 기름 (oil) 0.01~90 중량%로 이루어진다.

<18> 본 발명은 또한 유화제를 포함한 난용성 약물의 가용화를 위한 새로운 조성물; 상기 가용화용 조성물을 포함하는 약물의 제형; 및 그것의 제조 방법에 관한 것으로, 상기 유화제를 포함한 난용성 약물의 가용화용 조성물은 한 가지 이상의 모노글리세라이드 (monoglyceride)계 화합물 4~90 중량%, 한 가지 이상의 기름 (oil) 0.01~90 중량% 및 한 가지 이상의 유화제 0.01~90 중량%로 이루어진다. 본 발명의 조성물은 상온에서 액

상 또는 반고상으로 존재하나 체온에서는 점막흡착성을 가지는 액상을 형성하므로 약물 전달체제로 적합하다.

<19> 난용성 약물의 전달체제에서 제일 처음 고려해야 할 사항은 약물의 가용화이다. 약물의 가용화를 위하여 여러 가지 지방, 지질, 기름으로 이루어진 조성물이 개발되었으나, 이러한 조성물은 장내에서 지방 분해 효소에 의해 분해되거나 담즙산염(bile salt)에 의해 혼합 미셀(mixed micelle)을 만드는 과정을 거치면서 난용성 약물의 흡수율이 줄어든다. 이러한 점을 극복하기 위해 유화제를 이용하여 나노크기의 지질입자를 제조하여 흡수율을 높이기 위한 연구가 계속되어 왔다. 즉, 장내에서 작은 나노입자로 분산되지 않는 기름상에 용해될 경우 약물의 흡수율은 매우 낮았다. 그러나, 본 발명에서는 물에 고르게 분산되지 않는 기름상이라도 점막흡착성이 있고, 난용성 약물을 가용화 시킬 수 있으면, 경구 투여시 흡수율이 매우 높아진다는 획기적인 사실을 밝혀 냈다.

<20> 점막흡착성을 가진 약물전달체제는 경구, 구강내, 비강내 투여시 점막에 흡착된 후 서서히 흡수되므로, 흡수율을 높일 수 있는 장점이 있기 때문에 경구 투여, 구강내 투여를 할 경우 또는 상처에 직접 바르는 경우 모두에 있어서 약효가 뛰어나다.

<21> 점막흡착성 약물전달체제로는 DEAE 덱스트란, 폴리카보필(Polycarbophil), 소듐 알기네이트(sodium alginate), 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(hydroxypropyl methylcellulose, HPMC), 카보폴 934(Carbopol 934, BF Goodrich, USA) 등의 고분자를 이용한 제형이 많이 이용된다. 지질 중에는 모노글리세라이드가 점막흡착성이 강한 것으로 알려져 있다. 모노글리세라이드의 점막흡착성은 큐빅상이나 헥사고날(hexagonal) 상을 만들기 전의 전구체의 경우 가장 높은 것으로 알려져 있다. 이들 전구체 중 메트로니

다줄 벤조에이트, 모노글리세라이드에 불포화 트리글리세라이드를 섞은 후 소량 (20 %)의 물을 섞어 만든 엘라이졸(Elyzol) 치주염 치료용 겔(Norling et. al., Formulation of a drug delivery system based on a mixture of monoglycerides and triglycerides for use in the treatment of periodontal disease.(1992) J. Clin. Periodontol. vol. 19, page 687-692)이 시판되고 있다. 엘라이졸의 경우, 치주낭 속에서 점막흡착성이 강한 헥사고날(hexagonal) 상으로 변한다. 그러나, 이러한 전구체들은 직접 점막과 접촉시켜야 흡착성을 가진다. 만일, 전구체를 경구로 투여할 경우 장내벽에 도달하기 전에 미리 장액과 만나면, 장액을 흡수하여 큐빅 또는 헥사고날 상으로 바뀌고, 점막흡착성이 크게 감소한다. 만일, 장액을 흡수하기 전에 점막에 도달하더라도, 점막 부위에 부착되어 그곳에서 장내 효소에 의해 분해되거나, 장액에 의해 분산되므로, 부착부위를 제외한 다른 부위에는 흡착되지 않게 되어, 약물의 흡수가 제한적일 수 있다. 이는 모노글리세라이드와 물이 형성하는 큐빅상의 점성이 너무 크기 때문에 장벽에 일단 부착되면 아래 쪽으로 전혀 이동하지 않기 때문이다. 그러나, 본 발명의 조성물은 점성이 낮은 기름을 첨가하므로써, 조성물을 장벽에서 밑으로 흐를 수 있게 하여, 장벽을 코팅하는 효과가 있다. 따라서, 장벽과 조성물의 접촉면이 증가하게 되어, 점막흡착성이 높은 모노글리세라이드에 비하여 단위 면적당 총 흡착량이 증가한다.

<22> 또한, 점성이 낮으면서 약물의 용해도가 높은 기름을 첨가하기 때문에 약물의 함유량을 증가시킬 수 있다. 예를 들어, 모델 약물인 파이렌(pyrene)의 경우 모노글리세라이드의 일종인 모노올레인에서의 용해도는 43.6 mg/ml이나, 포화 트리글리세라이드인 트리카프릴린에서의 용해도는 92.9 mg/ml로 2 배 이상 높다. 따라서, 트리카프릴린을 첨가할 경우, 보다 많은 양의 파이렌을 봉입할 수 있다. 또한, 무수 제형이기 때문에 산화 또

는 가수분해 등의 불안정화 요인이 없으므로 장기간 안정성을 확보할 수 있는 장점이 있다.

<23> 모노올레인이 장내에서 흡착력을 갖기 위해서는 점성이 낮은 액상일 경우에 만 가능하다. 모노올레인의 녹는점은 99.5 %이상의 순수한 화합물일 경우 37 ℃이고 Danisco 제품인 Myverol 18-99의 경우 35 ~ 40 ℃이므로 체온과 아주 유사하다. 그러므로, 연질 캡슐형태로 복용할 경우, 위에서 봉해되는 경우에는 위액을, 장에서 봉해되는 경우에는 장액을 흡수하게 되며, 37 ℃에서 점성이 매우 크기 때문에 장벽을 타고 내려오지 못하고, 봉해되는 장소에만 코팅이 되는 반면, 본 발명의 조성물을 장벽을 고르게 코팅 할 수 있는 장점이 있다. 따라서, 보다 넓은 범위의 장 표면에서 약물이 흡수 될 수 있다.

<24> 한편, 모노글리세라이드 없이 기름에만 약물을 봉입한 경우에는, 장벽에 일시적으로 흡착이 되지만, 기름이 소화 과정을 거쳐 흡수될 수 있는 화합물로 바뀌어야 봉입된 약물이 함께 흡수 될 수 있으므로, 약물의 흡수에는 효과적이지 못하다. 그러나, 모노글리세라이드와 함께 섞으면, 모노글리세라이드가 장벽에서 소화될 필요 없이 바로 흡수되므로, 약물도 함께 흡수될 수 있다. 따라서, 본 발명의 모노글리세라이드와 기름을 혼합한 조성물을 약물 전달제로 사용하는 경우, 넓은 범위의 장벽을 코팅하고, 고농도의 약물을 봉입하며, 소화과정 없이 바로 흡수를 돕는 장점이 있다.

<25> 이와 같은 모노글리세라이드와 기름으로 이루어진 조성물 또는 모노글리세라이드, 기름 및 유화제로 구성된 단일한 기름상의 조성물을 이용하여 약물을 경구 또는 점막으로 직접 투여하는 것에 대해서는 아직까지 보고된 바가 없다. 이러한 조성을 물과 섞은 형태의 경구용 제형에 대한 기존기술은 존재하지만, 이 경우는

포함된 물이 기름상 내에서 작은 물방울을 형성(L2-phase)하고, 약물이 물방울로부터 서서히 방출되도록 고안된 방출속도 조정용 약물 전달 체계이다. 이와 같이 형성된 조성물은 본 발명에 비하여 여러 가지 단점이 있다. 일단, 물과 섞이게 되면 안정성이 감소하고, 난용성 약물이 시간이 경과함에 따라 석출될 수 있으며, 복용량이 첨가한 물의 양만큼 증가하는 단점이 있다.

<26> 또한, 난용성 약물의 가용화를 위한 조성물이 유화제를 함유하는 경우에는, 조성물이 장내에서 장운동에 의해 수 마이크로미터 크기의 입자로 분산되어 장에 흡착되는 것을 돕는다. 따라서, 유화제를 함유할 경우, 보다 넓게 장벽을 코팅할 수 있다는 장점이 있다.

<27> 이와 같이, 본 발명자들은 연구를 거듭한 결과, 모노글리세라이드류와 기름을 섞으면, 난용성 약물을 잘 용해시키며 물과 섞여도 약물이 석출되지 않으며, 물에 커다란 입자로 분산되며, 체내에 투여시 장벽에 잘 흡착되어 약물의 생체 이용율을 높일 수 있다는 것을 밝혀내었다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<28> 본 발명의 목적은 난용성 약물을 안정하게 가용화시킬 수 있으며 장기 보존이 가능한 난용성 약물의 가용화용 조성물 및 그 제조 방법을 제공하는 것이다.

<29> 본 발명의 또 또 다른 목적은 상기 난용성 약물의 가용화용 조성물을 약물 전달 체계 (drug delivery system)로 사용하여, 상기 난용성 약물의 가용화 조성물에 약물이 첨가된 새로운 제형 및 그의 제조 방법을 제공하는 것이다.

【발명의 구성 및 작용】

- <30> 본 발명은 모노글리세라이드계 화합물을 기름과 혼합하여 제조되는 단일한 기름상의 난용성 약물의 가용화용 조성물 및 그 제조방법에 관한 것이다.
- <31> 또한, 본 발명은 상기 조성물에 약물이 첨가된 새로운 제형 및 그의 제조방법에 관한 것이다.
- <32> 또한, 본 발명은 상기 난용성 약물의 가용화용 조성물에 유화제를 추가적으로 첨가하여 제조되는 유화제를 포함하는 난용성 약물의 가용화용 조성물 및 그의 제조방법에 관한 것이다.
- <33> 또한 본 발명에서는 상기 유화제를 포함하는 난용성 약물의 가용화용 조성물에 약물이 첨가된 새로운 제형 및 그의 제조방법에 관한 것이다.
- <34> 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- <35> 본 발명은 난용성 약물의 가용화용 점막흡착성 조성물을 제공한다.
- <36> 구체적으로 상기 조성물은 한 가지 이상의 모노글리세라이드(monoglyceride)계 화합물 4~90 중량% 및 한 가지 이상의 기름(oil) 0.01~90 중량%을 포함한다(단, 상기 수치는 조성물의 총 중량을 기준으로 한 것이다).
- <37> 상기 조성물은 한 가지 이상의 모노글리세라이드 및 한 가지 이상의 기름 (oil)을 상온에서 또는 가온하여 혼합함으로써 제조할 수 있다.
- <38> 상기 모노글리세라이드계 화합물로서 포화 또는 불포화된 C₁₀-C₂₂인 모노글리세라이드계 화합물 중에서 1 가지 이상을 선택하여 사용하는 것이 바람직하다. 본 발명의 모노글리세라이드계 화합물로서 모노올레인(Monoolein), 모노팔미톨레인

(Monopalmitolein), 모노미리스톨레인(Monomyristolein), 모노일레이딘(Monoelaidin), 모노이루이신(Monoerucin), 또는 식물성 또는 동물성 기름의 트리글리세라이드로부터 반합성된 모노글리세라이드의 혼합물을 사용할 수 있으며, 보다 바람직하게는 모노올레인을 사용할 수 있다.

<39> 상기 기름으로서 트리글리세라이드, 요오드화 기름, 식물성 또는 동물성 기름을 사용하는 것이 바람직하다.

<40> 상기 트리글리세라이드로서 포화 또는 불포화된 C_2 - C_{20} 인 트리글리세라이드계 화합물 중에서 한 가지 이상을 선택하여 사용하는 것이 바람직하다. 예컨대, 트리아세틴(triacetin), 트리부티린(tributyrin), 트리카프로인(tricaproin), 트리카프릴린(tricaprylin), 트리카프린(tricaprin), 또는 트리올레인(triolein) 등이 사용될 수 있다.

<41> 상기 요오드화 오일로서 리피오돌(lipiodol), 요오드화 양귀비씨 기름(iodized poppy seed oil), 에티오돌(ethiodol) 또는 요오드화 대두유(iodized soybean oil) 등이 사용될 수 있다.

<42> 상기 식물성 기름으로서 콩기름, 면실유, 올리브유, 양귀비씨 기름, 홍화씨기름 또는 참기름 등이 사용될 수 있다.

<43> 상기 동물성 기름으로서 스쿠알란 또는 스쿠알렌 등이 사용될 수 있다.

<44> 또한, 상기 조성물에 기타 첨가제를 5 중량% 이내로 추가적으로 첨가할 수 있다. 예를 들어, 난용성 약물의 가용성을 보다 향상시키기 위하여 알코올, 폴리올, 크레모포어 등을 첨가할 수 있으며, 산화 방지를 위해 토크페롤 또는 토크페롤 아세테이트 등을

첨가할 수 있으며, 약물의 흡수성을 증진시키기 위하여 지방산, 지방산의 에스테르 유도체, 지방산의 알코올 유도체 등을 첨가할 수 있다.

<45> 상기 가용화용 조성물의 제조방법은 조성물 총 중량에 대하여 4 내지 90 중량%의 한 가지의 모노글리세라이드를 0.01 내지 90 중량%의 한가지 이상의 오일과 함께 50 ℃ 이하로 가온하여 완전히 용해시킴으로써 제조할 수 있다. 이 때, 사용되는 모노글리세라이드와 오일의 종류는 상기한 바와 같다.

<46> 상기 명시한 제조방법은 본 발명의 가용화용 조성물을 제조하기 위한 일례에 불과하며, 이외에도 여러 가지 제조방법을 사용할 수 있다.

<47> 또한, 본 발명은 유화제가 첨가된 난용성 약물의 가용화용 점막흡착성 조성물을 제공한다.

<48> 보다 구체적으로, 상기 조성물은 한 가지 이상의 모노글리세라이드계 화합물 4~90 중량%, 한 가지 이상의 기름 0.01~90 중량% 및 한 가지 이상의 유화제 0.01~90 중량%를 포함한다(단, 상기 수치는 조성물의 총 중량을 기준으로 한 것이다).

<49> 상기 조성물은 한 가지 이상의 모노글리세라이드, 한 가지 이상의 기름 및 한 가지 이상의 유화제를 상온에서 또는 가온하여 혼합함으로써 제조할 수 있다.

<50> 상기 모노글리세라이드계 화합물은 포화 또는 불포화된 C₁₀-C₂₂인 모노글리세라이드계 화합물 중에서 한 가지 이상을 선택하여 사용하는 것이 바람직하다. 본 발명의 모노글리세라이드계 화합물로서 모노올레인, 모노팔미톨레인, 모노미리스톨레인, 모노일레인, 모노이루이신 또는 식물성 또는 동물성 기름의 트리글리세라이드로부터 반합성된

모노글리세라이드의 혼합물을 사용할 수 있으며, 보다 바람직하게는 모노올레인을 사용할 수 있다.

- <51> 상기 기름으로서 난용성 약물을 용해시킬 수 있는 트리글리세라이드, 요오드화 기름, 식물성 또는 동물성 기름을 사용하는 것이 바람직하다.
- <52> 이때, 상기 트리글리세라이드로서 포화 또는 불포화된 C_2-C_{20} 인 트리글리세라이드 계 화합물 중에서 한 가지를 이상 선택하여 사용하는 것이 바람직하다. 예컨대, 트리아세틴, 트리부티린, 트리카프로인, 트리카프릴린, 트리카프린, 또는 트리오lein 등을 사용할 수 있다.
- <53> 상기 요오드화 오일로서 리피오돌, 요오드화 양귀비씨 기름, 에티오돌 또는 요오드화 대두유 등을 사용할 수 있다.
- <54> 상기 식물성 기름으로서 콩기름, 면실유, 올리브유, 양귀비씨 기름, 홍화씨기름 또는 참기름 등이 사용될 수 있다.
- <55> 상기 동물성 기름으로서 스쿠알란 또는 스쿠알렌 등이 사용될 수 있다.
- <56> 또한, 상기 유화제로서 인지질, 비이온성 계면 활성제, 음이온성 계면 활성제, 양이온성 계면 활성제 또는 담즙산 (bile acid)을 사용하는 것이 바람직하다.
- <57> 이 때, 상기 인지질로서 포스파티딜콜린 (Phosphatidylcholine) 유도체, 포스파티딜에탄올아민 (Phosphatidylethanolamine) 유도체, 포스파티딜세린 (Phosphatidylserine) 유도체 또는 친수성 고분자가 결합된 지질 (polymeric lipid) 등이 사용될 수 있다.

- <58> 상기 비이온성 계면 활성제로서 폴록사머(Poloxamer; Pluronic; 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체), 솔비탄 에스테르(Sorbitan esters; Span), 폴리옥시에틸렌솔비탄(polyoxyethylene sorbitans; Tween), 또는 폴리옥시에틸렌 에테르(polyoxyethylene ethers; Brij) 등이 사용될 수 있다.
- <59> 상기 음이온성 계면 활성제로서 포스파티딜세린 유도체, 포스파티딘산 (Phosphatidic acid) 유도체 또는 소듐 도데실 설페이트 (sodium dodecyl sulfate; 이하 SDS라 약칭함) 등이 사용될 수 있다.
- <60> 상기 양이온성 계면 활성제로는 1,2-다이올레일-3-트리메틸암모니움 프로판 (1,2-dioleoyl-3-trimethylammonium propane; 이하 DOTAP이라 약칭함), 다이메틸 다이옥타데실암모니움 클로라이드 (dimethyldioctadecylammonium chloride; 이하 DDAB이라 약칭함), N-[1-(1,2-다이올레일옥시)프로필]-N,N,N-트리메틸암모니움 클로라이드 (N-[1-(1,2-dioleoyloxy)propyl]-N,N,N-trimethylammonium chloride; 이하 DOTMA이라 약칭함), 1,2-다이올레일-3-에틸포스포콜린 (1,2-dioleoyl-3-ethylphosphocholine; 이하 DOEPC이라 약칭함), 또는 3β -[N-[(N,N'-다이메틸아미노)에탄]카바모일]콜레스테롤 (3β -[N-[(N',N'-dimethylamino)ethan]carbamoyl]cholesterol; 이하 DC-Chol이라 약칭함) 등이 사용될 수 있다.
- <61> 상기 담즙산으로서 콜린산 (cholic acid), 그의 염 또는 그의 유도체, 데옥시콜린산 (Deoxycholic acid), 그의 염 또는 그의 유도체, 리토콜린산 (Lithocholic acid), 그의 염 또는 그의 유도체, 또는 체노콜린산 (Chenocholic acid), 그의 염 또는 그의 유도체 등이 사용될 수 있다.

- <62> 또한, 상기 유화제를 함유하는 난용성 약물의 가용화용 조성물에 첨가제를 5 중량% 이내로 추가적으로 첨가할 수 있다(단, 상기 수치는 조성물의 총 중량을 기준으로 한 것이다). 예를 들어, 약물의 가용성을 보다 향상시키기 위하여 알코올, 폴리올, 크레모포어를 추가적으로 첨가할 수 있으며, 산화 방지를 위해 토크페롤, 토크페롤 아세테이트 등을 첨가할 수 있으며, 약물의 흡수율을 증진시키기 위하여 지방산, 지방산의 에스테르 유도체, 지방산의 알코올 유도체 등과 같은 것을 첨가할 수 있다.
- <63> 상기 유화제를 포함하는 난용성 약물의 가용화용 조성물은 조성물 총중량에 대하여 4 내지 90 중량%의 한 가지 이상의 모노글리세라이드 및 0.01 내지 90 중량%의 한 가지 이상의 기름을 0.01 내지 90 중량%의 한 가지 이상의 유화제와 함께 50 °C 이하로 가온하여 완전히 용해시켜 점성의 액체를 만들어서 제조할 수 있다. 이 때, 사용가능한 모노글리세라이드, 기름 및 유화제는 상기한 바와 같다.
- <64> 상기 명시한 제조방법은 유화제를 첨가한 난용성 약물의 가용화용 조성물을 제조하기 위한 일례에 불과하며, 이외에도 여러 가지 제조방법을 사용할 수 있다.
- <65> 본 발명에 따른 유화제를 포함하거나 포함하지 아니하는 난용성 약물의 가용화용 조성물을 약물 전달 체계에 사용할 경우에는 경구투여, 구강내 투여, 점막투여, 비강내 투여, 복강내 투여, 피하주사, 근육주사, 경피 투여 또는 종양내 투여 등이 가능하며, 특히 경구 투여가 가장 바람직하다.
- <66> 본 발명의 난용성 약물의 가용화용 조성물은 상온에서 보관 시 그 조성에 따라 액상 또는 겔 형태 (gel type)의 반고상 (semi-solid form)으로 존재하며, 각 성분이 변질되지 않고 조성의 물리적 성질이 장기간 유지되는 매우 안정한 조성물이다. 또한 본 발명의 난용성 약물의 가용화용 조성물을 과량의 물 또는 수용액에 분산시키면, 400 nm 에

서의 흡광도가 0.35 이상(바람직하게는 1 내지 4)이고, 약 500 nm 이상의 입자 크기로 분산되며, 장기간 경과시에도 분산액에서 침전이 형성되지 아니하므로, 난용성 약물을 효율적으로 가용화시키는 조성물이다. 또한, 본 발명의 조성물은 장내 점막흡착성을 높아서 점막에 흡착된 후 점막 또는 근처에서 약물이 흡수될 수 있도록 하며, 적절한 점도(약 60 ~ 200 centipoises)를 가지고 있어 장벽의 넓은 범위에 걸쳐 흡착가능하여 단위 면적당 약물의 흡수율을 증진시키며, 대사과정 필요없는 모노글리세라이드를 함유하고 있어서 약물이 바로 흡수될 수 있도록 하여, 약물의 생체이용율을 현저하게 향상시킬 수 있다.

<67> 본 발명은 상기 가용화용 조성물을 약물전달체계로서 사용하는 난용성 약물의 가용화용 제형을 제공한다.

<68> 구체적으로, 상기 제형은 한 가지 이상의 모노글리세라이드 계 화합물 4~90 중량%, 한 가지 이상의 기름 0.01~90 중량% 및 난용성 약물 0.01 ~ 20 중량%로 이루어진다(단, 상기 수치는 제형의 총 중량을 기준으로 한 것이다).

<69> 상기 제형은 한 가지 이상의 모노글리세라이드, 한 가지 이상의 기름 및 난용성 약물을 상온에서 또는 가온하여 혼합함으로써 제조할 수 있다.

<70> 상기 모노글리세라이드계 화합물로서 포화 또는 불포화된 C₁₀-C₂₂인 모노글리세라이드계 화합물 중에서 1 가지 이상을 선택하여 사용하는 것이 바람직하다. 본 발명의 모노글리세라이드계 화합물로서 모노올레인, 모노팔미톨레인, 모노미리스톨레인, 모노일레이딘, 모노이루이신, 또는 식물성 또는 동물성 기름의 트리글리세라이드로부터 반합성된 모노글리세라이드의 혼합물을 사용할 수 있으며, 보다 바람직하게는 모노올레인을 사용할 수 있다.

- <71> 상기 기름으로서 트리글리세라이드, 요오드화 기름, 식물성 또는 동물성 기름을 사용하는 것이 바람직하다.
- <72> 상기 트리글리세라이드로서 포화 또는 불포화된 C_2-C_{20} 인 트리글리세라이드계 화합물 중에서 한 가지 이상을 선택하여 사용하는 것이 바람직하다. 예컨대, 트리아세틴, 트리부티린, 트리카프로인, 트리카프릴린, 트리카프린, 또는 트리올레인 등이 사용될 수 있다.
- <73> 상기 요오드화 오일로서 리피오돌(lipiodol), 요오드화 양귀비씨 기름(iodized poppy seed oil), 에티오돌(ethiodol) 또는 요오드화 대두유(iodized soybean oil) 등이 사용될 수 있다.
- <74> 상기 식물성 기름으로서 콩기름, 면실유, 올리브유, 양귀비씨 기름, 홍화씨기름 또는 참기름 등이 사용될 수 있다.
- <75> 상기 동물성 기름으로서 스쿠알란 또는 스쿠알렌 등이 사용될 수 있다.
- <76> 상기 난용성 약물로서 항바이러스제, 스테로이드계 소염제 (SAID), 비스테로이드계 소염제 (NSAID), 항생제, 항진균제, 비타민, 호르몬, 프로스타글란딘 (prostaglandin), 프로스타사이클린 (prostacyclin), 항암제, 항대사제, 축동제 (mitotics), 콜린작용성 약물, 아드레날린 길항제 (adrenaline antagonist), 항경련제, 항불안제, 정온제, 항우울제, 마취제, 진통제, 동화성 스테로이드제, 에스트로젠 (estrogen), 프로게스테론 (progesteron), 글리코사미노글리칸 (glycosaminoglycan), 폴리뉴클레오타이드 (polynucleotide), 면역 억제제 또는 면역 촉진제 등을 사용할 수 있다.

- <77> 또한, 상기 제형에는 첨가제를 5 중량% 이내로 추가적으로 첨가할 수 있으며(단, 상기 수치는 제형의 총 중량을 기준으로 한 것이다), 예를 들어, 난용성 약물의 가용성을 보다 향상시키기 위하여 알코올, 폴리올, 크레모포어 등을 첨가할 수 있으며, 산화방지를 위해 토크페롤 또는 토크페롤 아세테이트 등을 첨가할 수 있으며, 약물의 흡수성을 증진시키기 위하여 지방산, 지방산의 에스테르 유도체, 지방산의 알코올 유도체 등을 첨가할 수 있다.
- <78> 특히, 본 발명에 의한 난용성 약물의 가용화용 제형을 약물 전달 체계에 사용할 경우에는 경구투여, 구강내 투여, 점막투여, 비강내투여, 복강내 투여, 피하주사, 근육주사, 경피 투여 또는 종양내 투여 등의 방법으로 투여 가능하며, 특히, 경구 투여가 가장 바람직하다.
- <79> 상기 난용성 약물의 가용화용 조성물을 약물전달체계로 사용하는 난용성 약물 제형의 제조방법은,
- <80> 1) 제형의 총중량에 대하여 4 내지 90 중량%의 한 가지 이상의 모노글리세라이드계 화합물과 0.01 내지 90 중량%의 한 가지 이상의 기름을 함께 50 ℃ 이하로 가온하여 완전히 용해시켜 점성의 액체로 만드는 단계 (단계 1); 및
- <81> 2) 상기 단계 1의 가용화용 조성물을 0.01 내지 20 중량%의 한 가지 이상의 난용성 약물과 혼합하여 균일한 상의 제형을 제조하는 단계 (단계 2)로 이루어진다.
- <82> 이 때, 사용가능한 모노글리세라이드, 기름 및 난용성 약물은 상기한 바와 같다.
- <83> 위 단계 2의 혼합과정에 있어서 50 ℃ 이하의 온도로 가온하여 소니케이션을 하거나 저어줄 수 있다.

- <84> 또한, 상기 제형은 다음과 같은 방법으로도 제조될 수 있다.
- <85> 1) 제형의 총 중량에 대하여 4 내지 90 중량%의 한 가지 이상의 모노글리세라이드계 화합물, 0.01 내지 90 중량%의 한 가지 이상의 기름을 0.01 내지 20 중량%의 한 가지 이상의 난용성 약물과 혼합하는 단계 (단계 1); 및
- <86> 2) 상기 단계 1의 혼합물을 함께 완전히 녹여 균일한 상으로 제조하는 단계 (단계 2)로 이루어진다.
- <87> 이 때, 사용가능한 모노글리세라이드, 기름 및 난용성 약물은 상기한 바와 같다.
- <88> 위 단계 2의 혼합과정에 있어서 50 ℃ 이하의 온도로 가온하여 소니케이션을 하거나 저어줄 수 있다.
- <89> 상기 명시한 제조방법들은 난용성 약물의 가용화용 제형을 제조하기 위한 예이며, 이외에도 여러 가지 제조방법을 사용할 수 있다.
- <90> 또한, 본 발명은 유화제를 포함하는 난용성 약물의 가용화용 조성물을 약물전달체계로서 사용하는 난용성 약물의 가용화용 제형을 제공한다.
- <91> 구체적으로, 상기 제형은 한 가지 이상의 모노글리세라이드 계 화합물 4~90 중량%, 한 가지 이상의 기름 0.01~90 중량%, 한 가지 이상의 유화제 0.01~90 중량% 및 난용성 약물 0.01 ~ 20 중량%로 이루어진다(단, 상기 수치는 제형의 총 중량을 기준으로 한 것이다).
- <92> 상기 제형은 한 가지 이상의 모노글리세라이드, 한 가지 이상의 기름, 한 가지 이상의 유화제 및 난용성 약물을 상온에서 또는 가온하여 혼합함으로써 제조할 수 있다.

- <93> 상기 모노글리세라이드계 화합물은 포화 또는 불포화된 C_{10} - C_{22} 인 모노글리세라이드계 화합물 중에서 한 가지 이상을 선택하여 사용하는 것이 바람직하다. 본 발명의 모노글리세라이드계 화합물로서 모노올레인, 모노팔미톨레인, 모노미리스톨레인, 모노일레이딘, 모노이루이신, 또는 식물성 또는 동물성 기름의 트리글리세라이드로부터 반합성된 모노글리세라이드의 혼합물을 사용할 수 있으며, 보다 바람직하게는 모노올레인을 사용할 수 있다.
- <94> 상기 기름으로서 난용성 약물을 용해시킬 수 있는 트리글리세라이드, 요오드화 기름, 식물성 또는 동물성 기름을 사용하는 것이 바람직하다.
- <95> 이때, 상기 트리글리세라이드로서 포화 또는 불포화된 C_2 - C_{20} 인 트리글리세라이드계 화합물 중에서 한 가지를 이상 선택하여 사용하는 것이 바람직하다. 예컨대, 트리아세틴, 트리부티린, 트리카프로인, 트리카프릴린, 트리카프린, 또는 트리올레인 등을 사용할 수 있다.
- <96> 상기 요오드화 오일로서 리피오들, 요오드화 양귀비씨 기름, 에티오들 또는 요오드화 대두유 등을 사용할 수 있다.
- <97> 상기 식물성 기름으로서 콩기름, 면실유, 올리브유, 양귀비씨 기름, 홍화씨기름 또는 참기름 등이 사용될 수 있다.
- <98> 상기 동물성 기름으로서 스쿠알란 또는 스쿠알렌 등이 사용될 수 있다.
- <99> 또한, 상기 유화제로서 인지질, 비이온성 계면 활성제, 음이온성 계면 활성제, 양이온성 계면 활성제 또는 담즙산 (bile acid)을 사용하는 것이 바람직하다.

- <100> 이 때, 상기 인지질로서 포스파티딜콜린 (Phosphatidylcholine) 유도체, 포스파티딜에탄올아민 (Phosphatidylethanolamine) 유도체, 포스파티딜세린 (Phosphatidylserine) 유도체, 또는 친수성 고분자가 결합된 지질 (polymeric lipid) 등이 사용될 수 있다.
- <101> 상기 비이온성 계면 활성제로서 폴록사머(Poloxamer; Pluronic; 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체), 솔비탄 에스테르(Sorbitan esters; Span), 폴리옥시에틸렌솔비탄(polyoxyethylene sorbitans; Tween), 또는 폴리옥시에틸렌 에테르(polyoxyethylene ethers; Brij) 등이 사용될 수 있다.
- <102> 상기 음이온성 계면 활성제로서 포스파티딜세린 유도체, 포스파티딘산 (Phosphatidic acid) 유도체, 또는 소듐 도데실 설페이트 (sodium dodecyl sulfate; 이하 SDS라 약칭함) 등이 사용될 수 있다.
- <103> 상기 양이온성 계면 활성제로는 1,2-다이올레일-3-트리메틸암모늄 프로판 (DOTAP), 다이메틸 다이옥타데실암모늄 클로라이드 (DDAB), N-[1-(1,2-다이올레일옥시)프로필]-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드 (DOTMA), 1,2-다이올레일-3-에틸포스포콜린 (DOEPC), 또는 3β -[N-[(N, N'-다이메틸아미노)에탄]카바모일]콜레스테롤 (DC-Chol) 등이 사용될 수 있다.
- <104> 상기 담즙산으로서 콜린산 (cholic acid), 그의 염 또는 그의 유도체, 데옥시콜린산 (Deoxycholic acid), 그의 염 또는 그의 유도체, 리토콜린산 (Lithocholic acid), 그의 염 또는 그의 유도체, 또는 체노콜린산 (Chenocholic acid), 그의 염 또는 그의 유도체 등이 사용될 수 있다.

- <105> 상기 난용성 약물로서 항바이러스제, 스테로이드계 소염제 (SAID), 비스테로이드계 소염제 (NSAID), 항생제, 항진균제, 비타민, 호르몬, 프로스타글란딘 (prostaglandin), 프로스타사이클린 (prostacyclin), 항암제, 항대사제, 축동제 (mitotics), 콜린작용성 약물, 아드레날린 길항제 (adrenaline antagonist), 항경련제, 항불안제, 정온제, 항우울제, 마취제, 진통제, 동화성 스테로이드제, 에스트로겐 (estrogen), 프로게스테론 (progesteron), 글리코사미노글리칸 (glycosaminoglycan), 폴리뉴클레오타이드 (polynucleotide), 면역 억제제 또는 면역 촉진제 등을 사용할 수 있다.
- <106> 또한, 상기 유화제를 함유하는 난용성 약물의 가용화용 조성물에 첨가제를 5 중량% 이내로 추가적으로 첨가할 수 있다(단, 상기 수치는 제형의 총 중량을 기준으로 한 것이다). 예를 들어, 약물의 가용성을 보다 향상시키기 위하여 알코올, 폴리올, 크레모포어를 추가적으로 첨가할 수 있으며, 산화 방지를 위해 토크페롤, 토크페롤 아세테이트 등을 첨가할 수 있으며, 약물의 흡수율을 증진시키기 위하여 지방산, 지방산의 에스테르 유도체, 지방산의 알코올 유도체 등과 같은 것을 첨가할 수 있다.
- <107> 특히 본 발명에 의한 유화제를 포함한 난용성 약물의 가용화용 제형을 약물 전달 체계에 사용할 경우에는 경구투여, 구강내 투여, 점막투여, 비강내투여, 복강내 투여, 피하주사, 근육주사, 경피 투여 또는 종양내 투여 등이 가능하며, 특히, 경구 투여가 가장 바람직하다.
- <108> 상기 유화제를 포함하는 난용성 약물의 가용화용 조성물을 약물전달체계로 사용하는 난용성 약물의 가용화용 제형의 제조방법은
- <109> 1) 제형의 총 중량에 대하여 4 내지 90 중량%의 한 가지 이상의 모노글리세라이드계 화합물 및 0.01 내지 90 중량%의 한 가지 이상의 기름을 0.01 내지 90 중량%의 한 가지 이

상의 유화제와 함께 50 ℃ 이하로 가온하여 완전히 용해시켜 점성의 액체로 만드는 단계 (단계 1); 및

<110> 2) 상기 단계 1의 액체를 0.01 내지 20 중량%의 한 가지 이상의 난용성 약물과 혼합하여 균일한 상의 제형을 제조하는 단계 (단계 2)로 이루어진다.

<111> 이 때, 사용가능한 모노글리세라이드, 기름, 유화제 및 난용성 약물은 상기한 바와 같다.

<112> 상기 제형의 제조 방법을 한 예로서 설명하면, 모노글리세라이드계 화합물을 oil 및 유화제와 함께 50 ℃ 이하로 가온하여 완전히 녹인 후 얻어지는 점성의 액체에 난용성 약물을 첨가한 후 상온 또는 50 ℃ 이하로 가온하여 저어주거나 3 ~ 5 분간 소니케이션하여 균일한 상의 제형을 제조할 수 있다.

<113> 또한, 상기 유화제를 포함하는 난용성 약물의 가용화용 조성물을 약물전달체제로 사용하는 난용성 약물의 가용화용 제형의 또 다른 제조방법은

<114> 1) 제형의 총 중량에 대하여 0.01 내지 90 중량%의 한 가지 이상의 기름을 0.01 내지 20 중량%의 한 가지 이상의 난용성 약물과 혼합한 후, 배쓰형 소니케이터에서 소니케이션하여 완전히 녹여 난용성 약물용액을 만드는 단계 (단계 1); 및

<115> 2) 상기 단계 1의 난용성 약물용액을 0.01 내지 90 중량%의 한 가지 이상의 유화제 및 4 내지 90 중량%의 한 가지 이상의 모노글리세라이드계 화합물과 혼합하여 균일한 상의 제형을 제조하는 단계 (단계 2)로 이루어진다.

<116> 이 때, 사용가능한 모노글리세라이드, 기름, 유화제 및 난용성 약물은 상기한 바와 같다.

- <117> 상기 명시한 제조방법들은 유화제를 포함하는 난용성 약물의 가용화용 조성물을 약물전달체계로 사용하고 난용성 약물을 함유하는 제형을 제조하기 위한 일례에 불과하며, 이외에도 여러 가지 제조방법을 사용할 수 있다.
- <118> 본 발명에 따른 난용성 약물 제형은 온도에 따라서 액상 또는 반고상으로 존재할 수 있다. 이와 같은 제형의 상태는 제형의 녹는점에 따라 달라지며, 보통, 상온 정도의 온도에서는 반고상으로 존재하며, 그 이상의 온도에서는 액상으로 존재할 수 있다. 또한, 상기 제형의 녹는점은 첨가물의 종류 및 양에 의하여 변할 수 있는데, 체온 정도의 온도에서는 적절한 점도의 액상 제형으로 존재하여 넓은 범위에 걸쳐서 장내에 흡착될 수 있다.
- <119> 이러한 액상 또는 겔 형태의 반고상 제형은, 난용성 약물을 비롯하여 각 성분이 변질되지 않고 조성의 물리적 성질이 장기간 유지되는 매우 안정한 제형이다. 또한, 본 발명의 난용성 약물의 가용화용 액상제형을 과량의 물 또는 수용액에 분산시키면, 300nm 이상 입자로 분산되며, 시간이 경과하여도 분산액에서 침전이 형성되지 않으므로 난용성 약물을 효율적으로 가용화시키는 조성이다.
- <120> 이하 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다.
- <121> 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 내용이 하기 실시예에 의하여 한정되는 것은 아니다.
- <122> <실시예 1>
- <123> 조성비의 변화에 따른 난용성 약물의 가용화용 조성물의 제조 1
- <124> (1) 난용성 약물의 가용화용 조성물의 제조

<125> 모노올레인 1 g과 트리카프릴린 0.5 g을 넣은 후 약 40 °C로 가열하여 완전히 섞어서 점성의 유성용액 (oily solution)인 난용성 약물의 가용화용 조성물을 제조하였다. 실시예 1 및 하기 실시예에서 모노올레인은 Danisco A/S사 (Copenhagen, Denmark)의 마이베롤 18-99K (Myverol 18-99 K)를 사용했으며 monoolein 함량은 86.6 무게%였다.

<126> (2) 가용화용 조성물의 특성 분석

<127> 증류수 3 ml에 상기 액상 제형 2 μ l를 가한 후 잘 흔들어 혼합하여 분산액을 제조한 후 입자 크기 및 분산도 (polydispersity)를 측정하였다. 본 발명에서 입자의 크기 측정은 말버른 제타사이저 (Malvern Zetasizer)를 이용한 광자 분광법 (Photon Correlation spectroscopy; QELS법)으로 측정하였으며 동일한 시료를 3 회 측정하여 평균값을 구하였고, 분산도 (polydispersity)는 입자 크기의 일반적인 분포도로 알려진 정상 로그 분포도의 로그-스케일에서의 분산 정도로 나타내었다 (Orr, *Encyclopedia of emulsion technology*, 1, 369-404, 1985). 하기의 모든 실시예에서도 입자 크기 및 분산도 측정에 상기 방법을 사용하였다.

<128> 상기 조성물은 상온에서는 반고형, 냉장 보관시 고형으로 존재하나 40 °C 이상에서는 액상으로 존재한다. 상기 조성물을 물에 넣고 10 초 동안 vortex하면 평균 입자 크기 530 nm 내외의 불안정한 분산계를 이루었다. 또한 400 nm에서 흡광도는 2.36 였다.

<129> <실시예 2>

<130> 조성비의 변화에 따른 난용성 약물의 가용화용 조성물의 제조 2

<131> 모노올레인 1 g과 트리카프릴린 1 g를 섞은 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 조성물 및 분산액을 제조하고 입자 크기를 측정한 결과 조성물은 물에 잘 분산되었으며 입자 크기는 730 nm였으며 400 nm에서의 흡광도는 2.23 였다.

<132> <실시예 3>

<133> 조성비의 변화에 따른 난용성 약물의 가용화용 조성물의 제조 3

<134> 모노올레인 0.5 g과 트리카프릴린 1 g를 섞은 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 조성물 및 분산액을 제조하고 입자 크기를 측정한 결과 조성물은 물에 잘 분산되었으며 입자 크기는 554 nm였으며 400 nm에서의 흡광도는 2.54 였다.

<135> 상기 실시예 1 내지 3의 결과를 종합하여 각조성물의 함량 및 물에 분산하였을 때의 입자크기, 분산도 및 400 nm에서의 흡광도를 하기 표 1에 나타내었다.

<136> 【표 1】

함량 (무게 %)		입자크기 (nm)	흡광도	실시예
모노올레인	트리카프릴린			
66.7	33.3	530 (1)	2.36	1
50	50	730 (1)	2.23	2
33.3	66.7	554 (0.683)	2.54	3

<137> <비교예 1>

<138> 모노올레인의 분산

<139> 미국 Nu-Chek Prep 사 (Elysian, MN)의 모노올레인 (monoolein, 99.5 % 순도)와 Danisco A/S사 (Copenhagen, Denmark)의 마이베를 18-99K (Myverol 18-99 K, monoolein 함량 86.6 무게%)를 각각 실시예 1 과 같은 방법으로 물에 분산시켰으나 분산되지 않고

큐빅상을 형성하였다. 큐빅상은 점성이 매우 크고 비중이 물보다 가벼워서 물에 뜨기 때
문에 입자크기 및 흡광도를 측정할 수 없었다.

<140> <실시에 4>

<141> 오일 및 조성비의 변화에 따른 난용성 약물의 가용화용 조성물의 제조 1

<142> 모노올레인 1 g과 트리부티린 0.5 g를 섞은 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방
법으로 조성물 및 분산액을 제조하고 입자 크기를 측정한 결과 조성물은 물에 잘 분산되
었으며 입자 크기는 303 nm였으며 400 nm에서의 흡광도는 0.78 였다.

<143> <실시에 5>

<144> 오일 및 조성비의 변화에 따른 난용성 약물의 가용화용 조성물의 제조 2

<145> 모노올레인 1 g과 트리부티린 1 g를 섞은 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법
으로 조성물 및 분산액을 제조하고 입자 크기를 측정한 결과 조성물은 물에 잘 분산되었
으며 입자 크기는 319 nm였으며 400 nm에서의 흡광도는 0.37 였다.

<146> <실시에 6>

<147> 오일 및 조성비의 변화에 따른 난용성 약물의 가용화용 조성물의 제조 3

<148> 모노올레인 0.5 g과 트리부티린 1 g를 섞은 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방
법으로 조성물 및 분산액을 제조하고 입자 크기를 측정한 결과 조성물은 물에 잘 분산되
었으며 입자 크기는 916 nm였으며 400 nm에서의 흡광도는 2.19 였다.

<149> 상기 실시예 4 내지 6의 결과를 종합하여 각조성물의 함량 및 물에 분산하였을 때
의 입자크기, 분산도 및 400 nm에서의 흡광도를 하기 표 2에 나타내었다.

<150> 【표 2】

함량 (무게 %)		입자크기 (nm)	흡광도	실시예
모노올레인	트리부티린			
66.7	33.3	303 (0.246)	0.78	4
50	50	319 (0.255)	0.37	5
33.3	66.7	916 (1)	2.19	6

<151> <실시예 7>

<152> 오일의 변화에 따른 난용성 약물의 가용화용 조성물의 제조 1

<153> 모노올레인 1 g과 스쿠알란 0.5 g를 섞은 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 조성물 및 분산액을 제조하고 입자 크기를 측정한 결과 조성물은 물에 잘 분산되었으며 입자 크기는 1570 nm였으며 400 nm에서의 흡광도는 2.48 였다.

<154> <실시예 8>

<155> 오일의 변화에 따른 난용성 약물의 가용화용 조성물의 제조 2

<156> 모노올레인 1 g과 리피오들 0.5 g를 섞은 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 조성물 및 분산액을 제조하고 입자 크기를 측정한 결과 조성물은 물에 잘 분산되었으며 입자 크기는 245 nm였으며 400 nm에서의 흡광도는 0.57 였다.

<157> 상기 실시예 7 내지 8의 결과를 종합하여 각조성물의 함량 및 물에 분산하였을 때의 입자크기, 분산도 및 400 nm에서의 흡광도를 하기 표 3에 나타내었다.

<158> 【표 3】

기름의 종류*	입자크기 (nm)	흡광도	실시예
스쿠알란	1570 (1)	2.48	7
리피오들	245 (0.158)	0.57	8
*모노올레인:기름 = 66.7: 33.3 (무계비)			

<159> <실시예 9>

<160> 조성비의 변화에 따른 유화제를 포함한 난용성 약물의 가용화용 조성물의 제조 1

<161> 모노올레인 1 g, 트리카프릴린 0.5 g과 트윈 80 0.3 g을 섞은 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 조성물 및 분산액을 제조하고 입자 크기를 측정한 결과 조성물은 물에 잘 분산되었으며 입자 크기는 583 nm였으며 400 nm에서의 흡광도는 2.68였다.

<162> <실시예 10>

<163> 조성비의 변화에 따른 유화제를 포함한 난용성 약물의 가용화용 조성물의 제조 2

<164> 모노올레인 1 g, 트리카프릴린 1 g과 트윈 80 0.3 g을 섞은 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 조성물 및 분산액을 제조하고 입자 크기를 측정한 결과 조성물은 물에 잘 분산되었으며 입자 크기는 397 nm였으며 400 nm에서의 흡광도는 0.94 였다.

<165> <실시예 11>

<166> 조성비의 변화에 따른 유화제를 포함한 난용성 약물의 가용화용 조성물의 제조 3

<167> 모노올레인 0.5 g, 트리카프릴린 1 g과 트윈 80 0.3 g을 섞은 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 조성물 및 분산액을 제조하고 입자 크기를 측정한 결과 조성물은 물에 잘 분산되었으며 입자 크기는 587 nm였으며 400 nm에서의 흡광도는 1.32였다.

<168> 상기 실시예 9 내지 11의 결과를 종합하여 각조성물의 함량 및 물에 분산하였을 때의 입자크기, 분산도 및 400 nm에서의 흡광도를 하기 표 4에 나타내었다.

<169>

【표 4】

함량 (무게 %)			입자크기 (nm)	흡광도	실시예
모노올레인	트리카프릴린	트윈 80			
53.3	26.7	20	583 (1)	2.68	9
40	40	20	397 (0.605)	0.94	10
26.7	53.3	20	587 (0.211)	1.32	11

<170> <실시예 12>

<171> 오일 및 조성비의 변화에 따른 유화제를 포함한 난용성 약물의 가용화용 조성물의
제조 1

<172> 모노올레인 1 g, 트리부티린 0.5 g과 트윈 80 0.3 g을 섞은 것을 제외하고는 실시
예 1과 동일한 방법으로 조성물 및 분산액을 제조하고 입자 크기를 측정한 결과 조성물
은 물에 잘 분산되었으며 입자 크기는 1168 nm였으며 400 nm에서의 흡광도는 2.35 였다.

<173> <실시예 13>

<174> 오일 및 조성비의 변화에 따른 유화제를 포함한 난용성 약물의 가용화용 조성물의
제조 2

<175> 모노올레인 1 g, 트리부티린 1 g과 트윈 80 0.3 g을 섞은 것을 제외하고는 실시예
1과 동일한 방법으로 조성물 및 분산액을 제조하고 입자 크기를 측정한 결과 조성물은
물에 잘 분산되었으며 입자 크기는 170 nm였으며 400 nm에서의 흡광도는 0.41 였다.

<176> <실시예 14>

<177> 오일 및 조성비의 변화에 따른 유화제를 포함한 난용성 약물의 가용화용 조성물의
제조 3

<178> 모노올레인 0.5 g, 트리부틸린 1 g과 트윈 80 0.3 g을 섞은 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 조성물 및 분산액을 제조하고 입자 크기를 측정한 결과 조성물은 물에 잘 분산되었으며 입자 크기는 650 nm였으며 400 nm에서의 흡광도는 2.56 였다.

<179> 상기 실시예 12 내지 14의 결과를 종합하여 각조성물의 함량 및 물에 분산하였을 때의 입자크기, 분산도 및 400 nm에서의 흡광도를 하기 표 5에 나타내었다.

<180> 【표 5】

함량 (부계 %)			입자크기 (nm)	흡광도	실시예
모노올레인	트리카프릴린	트윈 80			
53.3	26.7	20	1168 (1)	2.35	12
40	40	20	170 (0.946)	0.41	13
26.7	53.3	20	650 (0.863)	2.56	14

<181> <실시예 15>

<182> 오일의 변화에 따른 유화제를 포함한 난용성 약물의 가용화용 조성물의 제조 1

<183> 모노올레인 1 g, 스쿠알란 0.5 g과 트윈 80 0.3 g을 섞은 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 조성물 및 분산액을 제조하고 입자 크기를 측정한 결과 조성물은 물에 잘 분산되었으며 입자 크기는 506 nm였으며 400 nm에서의 흡광도는 1.75 였다.

<184> <실시예 16>

<185> 오일의 변화에 따른 유화제를 포함한 난용성 약물의 가용화용 조성물의 제조 2

<186> 모노올레인 1 g, 리피오돌 0.5 g과 트윈 80 0.3 g을 섞은 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 조성물 및 분산액을 제조하고 입자 크기를 측정한 결과 조성물은 물에 잘 분산되었으며 입자 크기는 913 nm였으며 400 nm에서의 흡광도는 3.10 였다.

<187> 상기 실시예 15 내지 16의 결과를 종합하여 각 조성물의 함량 및 물에 분산하였을 때의 입자크기, 분산도 및 400 nm에서의 흡광도를 하기 표 6에 나타내었다.

<188> 【표 6】

기름의 종류*	입자크기 (nm)	흡광도	실시예
스쿠알란	506 (0.407)	1.75	15
리피오돌	913 (0.472)	3.10	16
*모노올레인:기름: 트윈 80 = 53.3: 26.7:20 (무계비)			

<189> <실시예 17>

<190> 난용성 약물의 가용화용 액상제형의 제조 1

<191> 모노올레인 1 g과 트리카프릴린 0.5 g에 난용성 약물인 사이클로스포린 A 15 mg을 넣은 후 약 40 ℃로 가열하여 완전히 섞어서 점성의 유성용액 (oily solution)인 난용성 약물의 가용화용 액상제형을 제조하였다. 실시예 1과 동일한 방법으로 액상제형의 분산액을 제조하고 입자 크기를 측정한 결과 조성물은 물에 잘 분산되었으며 입자 크기는 1525 nm였으며 400 nm에서의 흡광도는 1.39 였다.

<192> <실시예 18>

<193> 난용성 약물의 가용화용 액상제형의 제조 2

<194> 모노올레인 1 g과 트리카프릴린 0.5 g에 난용성 약물인 펠로디핀 15 mg을 섞은 것을 제외하고는 실시예 17과 동일한 방법으로 액상제형을 제조하였다. 실시예 1과 동일한 방법으로 액상제형의 분산액을 제조하고 입자 크기를 측정한 결과 조성물은 물에 잘 분산되었으며 입자 크기는 953 nm였으며 400 nm에서의 흡광도는 1.85 였다.

<195> 상기 실시예 17 내지 18의 결과를 종합하여 각 액상제형의 함량 및 물에 분산하였을 때의 입자크기, 분산도 및 400 nm에서의 흡광도를 하기 표 7에 나타내었다.

<196> 【표 7】

약물의 종류*	입자크기 (nm)	흡광도	실시예
사이클로스포린 A	1525 (1)	1.39	17
펠로디핀	953 (1)	1.85	18
*모노올레인:트리카프릴린: 약물 = 66:33:1 (무게비)			

<197> <실시예 19>

<198> 난용성 약물의 가용화용 액상제형의 제조 3

<199> 실시예 1 내지 8에서 제조한 가용화용 조성물 1 g에 난용성 모델약물인 파이렌 0.4 mg을 각각 넣은 후 약 40 ℃로 가열하여 완전히 섞어서 점성의 유성용액 (oily solution)인 난용성 약물의 가용화용 액상제형을 제조하였다. 실시예 1과 동일한 방법으로 액상제형의 분산액을 제조하고 입자 크기를 측정한 결과 각 액상제형의 함량 및 물에 분산하였을 때의 입자크기, 분산도 및 400 nm에서의 흡광도를 하기 표 8에 나타내었다.

<200> 【표 8】

함량 (무게 %)			입자크기 (nm)	흡광도	실시예
모노올레인	트리카프릴린	파이렌			
66.64	33.32	0.04	628 (1)	2.19	1
49.98	49.98	0.04	729 (1)	2.05	2
33.32	66.64	0.04	533 (1)	2.48	3
모노올레인	트리부티린	파이렌	입자크기 (nm)	흡광도	실시예
66.64	33.32	0.04			
49.98	49.98	0.04	503 (1)	2.42	4
33.32	66.64	0.04	555 (1)	2.47	5
33.32	66.64	0.04	698 (1)	2.46	6
모노올레인	스쿠알란	파이렌	입자크기 (nm)	흡광도	실시예
66.64	33.32	0.04			
모노올레인	리피오돌	파이렌	963 (1)	2.70	7
66.64	33.32	0.04	246 (0.137)	0.63	8

<201> <실시예 20>

<202> 난용성 약물의 가용화용 액상제형의 제조 4

<203> 모노올레인 1 g과 트리카프릴린 0.5 g에 난용성 약물인 파이렌 55 mg을 섞은 것을 제외하고는 실시예 17과 동일한 방법으로 액상제형을 제조하였다. 실시예 1과 동일한 방법으로 액상제형의 분산액을 제조하고 입자 크기를 측정한 결과 조성물은 물에 잘 분산되었으며 입자 크기는 738 nm였으며 400 nm에서의 흡광도는 2.35 이었다.

<204> <실시예 21>

<205> 유화제를 포함한 난용성 약물의 가용화용 액상제형의 제조 1

<206> 모노올레인 1 g, 트리카프릴린 0.5 g 및 트윈 80 0.3 g에 난용성 약물인 사이클로스포린 A 18 mg을 넣은 후 약 40 ℃로 가열하여 완전히 섞어서 점성의 유성용액 (oily solution)인 난용성 약물의 가용화용 액상제형을 제조하였다. 실시예 1과 동일한 방법으로 액상제형의 분산액을 제조하고 입자 크기를 측정한 결과 조성물은 물에 잘 분산되었으며 입자 크기는 1940 nm였으며 400 nm에서의 흡광도는 2.13 였다.

<207> <실시예 22>

<208> 유화제를 포함한 난용성 약물의 가용화용 액상제형의 제조 2

<209> 모노올레인 1 g, 트리카프릴린 0.5 g 및 트윈 80 0.3 g에 난용성 약물인 펠로디핀 18 mg을 섞은 것을 제외하고는 실시예 20과 동일한 방법으로 액상제형을 제조하였다. 실시예 1과 동일한 방법으로 액상제형의 분산액을 제조하고 입자 크기를 측정한 결과 조성물은 물에 잘 분산되었으며 입자 크기는 838 nm였으며 400 nm에서의 흡광도는 2.63 였다.

<210> 상기 실시예 21 내지 22의 결과를 종합하여 각 액상제형의 함량 및 물에 분산하였을 때의 입자크기, 분산도 및 400 nm에서의 흡광도를 하기 표 9에 나타내었다.

<211> 【표 9】

약물의 종류*	입자크기 (nm)	흡광도	실시예
사이클로스포린 A	1940 (1)	2.13	21
펠로디핀	838 (1)	2.63	22
*모노올레인:트리카프릴린:트윈 80:약물 = 55:28:16:1 (무계비)			

<212> <실시예 23>

<213> 유화제를 포함한 난용성 약물의 가용화용 액상제형의 제조 3

<214> 실시예 9 내지 16에서 제조한 가용화용 조성물 1 g에 난용성 모델약물인 파이렌 0.4 mg을 각각 넣은 후 약 40 ℃로 가열하여 완전히 섞어서 점성의 유성용액 (oily solution)인 난용성 약물의 가용화용 액상제형을 제조하였다. 실시예 1과 동일한 방법으로 액상제형의 분산액을 제조하고 입자 크기를 측정한 결과 각 액상제형의 함량 및 물에 분산하였을 때의 입자크기, 분산도 및 400 nm에서의 흡광도를 하기 표 8에 나타내었다.

<215> 【표 10】

함량 (무계 %)				입자크기 (nm)	흡광도	실시예
모노올레인	트리카프릴린	트윈 80	파이렌	(polydispersity)	(400 nm)	
53.31	26.66	19.99	0.04	668 (1)	2.85	9
39.985	39.985	19.99	0.04	517 (1)	2.74	10
26.66	53.31	19.99	0.04	764 (0.477)	2.92	11
모노올레인	트리부틸린	트윈 80	파이렌			
53.31	26.66	19.99	0.04	721 (1)	2.61	12
39.985	39.985	19.99	0.04	526 (1)	2.89	13
26.66	53.31	19.99	0.04	588 (1)	2.82	14
모노올레인	스쿠알란	트윈 80	파이렌			
53.31	26.66	19.99	0.04	400 (0.254)	1.35	15
모노올레인	리피오들	트윈 80	파이렌			
53.31	26.66	19.99	0.04	643 (0.739)	3.28	16

<216> <실시예 24>

<217> 유화제를 포함한 난용성 약물의 가용화용 액상제형의 제조 4

<218> 모노올레인 1 g, 트리카프릴린 0.5 g, 트윈 80 0.3 g에 난용성 약물인 파이렌 65.3 mg을 섞은 것을 제외하고는 실시예 20과 동일한 방법으로 액상제형을 제조하였다. 실시예 1과 동일한 방법으로 액상제형의 분산액을 제조하고 입자 크기를 측정한 결과 조성물은 물에 잘 분산되었으며 입자 크기는 698 nm였으며 400 nm에서의 흡광도는 2.93 였다.

<219> <실시예 25>

<220> 난용성 약물의 가용화용 액상제형의 *In vivo* 경구투여 실험

<221> 상기 실시예 20에서 제조한 난용성 약물의 가용화용 액상제형으로 동물실험을 수행하였다.

<222> ① 난용성 약물의 가용화용 액상제형의 경구투여실험

<223> 파이렌 2 mg을 포함한 액상제형 56 μ l를 Balb/C 마우스 (6~7주령, female)를 4시간 동안 절식시킨 후 gastric sonde로 경구투여 하였다. 비교군으로서 파이렌을 함유한 트리카프릴린 에멀전을 제조하였다. 트리카프릴린 에멀전은 트리카프릴린, 트윈 80과 파이렌을 86.5: 9.5: 4의 무게비로 섞은 후 가온하여 완전히 용해시키고 1 ml를 취하여 9 ml의 물과 섞은 후 프로브 타입 소니케이터(High intensity ultrasonic processor, 마이크로프로세서 제어, 600-Watt 모델)로 2분간 초음파 분해 처리하여 제조하였다. 제조된 에멀전의 입자크기는 103 nm, 분산도는 0.2이며 400 nm에서의 흡광도는 0.3 이었다. 파이렌 2 mg을 포함한 트리카프릴린 에멀전 500 μ l를 경구투여 하여 비교하였다. 약물 투여후 1, 2 시간째 혈액 및 각 장기에서 파이렌의 농도를 측정하였다.

<224> ② 혈중 및 기관내 파이렌의 정량

<225> 혈액 또는 장기는 적출한 후 장기무게의 8배에 해당하는 메탄올을 넣고 분쇄한 후 14000 rpm, 4 °C에서 15 분간 원심분리한 후 상등액을 취하여 파이렌의 농도를 Flourescence 방법으로 정량하였다 ($\lambda_{ex}=336nm$, $\lambda_{em}=389nm$). 경구 투여후 1시간 경과 후 각 장기에서의 파이렌 농도를 도 1에서 그 결과를 보여준다. 난용성 물질인 파이렌은 트리카프릴린 에멀전의 경우와 같이 나노입자의 형태에 가용화 되어 있을 때만 장내에서 잘 흡수되지만 본 발명의 제형의 경우 점성의 액상제형으로 경구투여할 경우에도 트리카프릴린 에멀전과 유사하게 체내에 잘 흡수되는 것을 볼 수 있다. 또한 장내의 파이렌 양은 비교군인 트리카프릴린 에멀전과 같은 양상으로 시간 경과에 따라 증가하는 것을 도 2에서 볼 수 있다.

<226> <실시예 26>

<227> 유화제를 포함한 난용성 약물의 가용화용 액상제형의 *In vivo* 경구투여 실험 1

<228> 상기 실시예 24에서 제조한 난용성 약물의 가용화용 액상제형으로 동물실험을 수행하였다.

<229> ① 난용성 약물의 가용화용 액상제형의 경구투여실험

<230> 파이렌 2 mg을 포함한 액상제형 56 μ l를 Balb/C 마우스 (6~7주령, 암컷)를 4시간 동안 절식시킨 후 위 존데(gastric sonde)로 경구투여 하였다. 비교군으로는 실시예 25와 같은 방법으로 의 파이렌을 함유한 트리카프릴린 에멀전을 경구투여 하여 비교하였다. 약물 투여후 1, 2 시간제 혈액 및 각 장기에서 파이렌의 농도를 측정하였다.

<231> ② 혈중 및 기관내 파이렌의 정량

<232> 경구 투여후 1시간 경과 후 각 장기에서의 파이렌 농도를 실시예 25와 같은 방법으로 정량하여 도 3에서 그 결과를 보여준다. 난용성 물질인 파이렌은 트리카프릴린 에멀전의 경우와 같이 나노입자의 형태에 가용화 되어 있을 때만 장내에서 잘 흡수되지만 본 발명의 제형의 경우 점성의 액상제형으로 경구투여할 경우에도 트리카프릴린 에멀전과 유사하게 체내에 잘 흡수되는 것을 볼 수 있다. 또한 장내의 파이렌 양은 비교군인 트리카프릴린 에멀전보다 많이 흡수되며 시간 경과에 따라 증가하는 것을 도 4에서 볼 수 있다.

【발명의 효과】

<233> 이상에서 살펴본 바와 같이, 본 발명에 의한 파클리탁셀의 가용화용 조성물은 난용성 약물을 안정하게 가용화 시킬 수 있을 뿐만 아니라, 물에 분산되어도 난용성 약물이 침전을 형성하지 않는다. 상기 가용화용 조성물에 난용성 약물을 봉입하여 경구투여, 복강내투여 등과 같은 방법으로 투여 시 약물의 흡수율이 효과적으로 증진되며, 종양내 투여 시 종양을 효율적으로 괴사시킨다.

【특허청구범위】**【청구항 1】**

조성물 총중량에 대하여, 한 가지 이상의 모노글리세라이드 (monoglyceride)계 화합물 4~90 중량% 및 한 가지 이상의 기름 (oil) 0.01~90 중량%를 포함하는 난용성 약물 가용화용 점막흡착성 조성물.

【청구항 2】

제 1 항에 있어서, 한 가지 이상의 유화제를 조성물 총중량에 대하여 0.01-90 중량%의 양으로 추가적으로 함유하는 난용성 약물 가용화용 점막흡착성 조성물.

【청구항 3】

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 모노글리세라이드계 화합물이 탄소수 10 내지 22개인 포화 또는 불포화된 모노글리세라이드계 화합물인 난용성 약물의 가용화용 점막흡착성 조성물.

【청구항 4】

제 3 항에 있어서, 상기 모노글리세라이드계 화합물이 모노올레인, 모노팔미톨레인, 모노미리스톨레인, 모노일레이딘, 모노이루이신, 및 식물성 또는 동물성 기름의 트리글리세라이드로부터 반합성된 모노글리세라이드의 혼합물로 구성된 군 중에서 선택되는 난용성 약물의 가용화용 점막흡착성 조성물.

【청구항 5】

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 기름이 트리글리세라이드, 요오드화 기름, 식물성 기름 및 동물성 기름으로 구성되는 군 중에서 선택되는 난용성 약물의 가용화용 점막흡착성 조성물.

【청구항 6】

제 5 항에 있어서, 상기 트리글리세라이드가 포화 또는 불포화된 탄소수 2 내지 20 개의 트리글리세라이드 화합물인 난용성 약물의 가용화용 점막흡착성 조성물.

【청구항 7】

제 6 항에 있어서, 상기 트리글리세라이드 화합물이 트리아세틴 (triacetin), 트리부티린 (tributyrin), 트리카프로인 (tricaproin), 트리카프릴린 (tricaprylin), 트리카프린 (tricaprin) 및 트리올레인 (triolein)으로 구성되는 군 중에서 선택되는 난용성 약물의 가용화용 점막흡착성 조성물.

【청구항 8】

제 5 항에 있어서, 상기 요오드화 오일이 리피오돌, 요오드화 양귀비씨 기름 (iodized poppy seed oil), 에티오돌 (ethiodol) 및 요오드화 대두유 (iodized soybean oil)로 구성되는 군 중에서 선택되는 난용성 약물의 가용화용 점막흡착성 조성물.

【청구항 9】

제 5 항에 있어서, 상기 식물성 기름이 콩기름, 면실유, 올리브유, 양귀비씨 기름, 홍화씨기름 및 참기름으로 구성되는 군 중에서 선택되는 난용성 약물의 가용화용 점막흡착성 조성물.

【청구항 10】

제 5 항에 있어서, 상기 동물성 기름이 스쿠알란 또는 스쿠알렌인 난용성 약물의 가용화용 점막흡착성 조성물.

【청구항 11】

제 2 항에 있어서, 상기 유화제가 인지질, 비이온성 계면 활성제, 음이온성 계면 활성제, 양이온성 계면 활성제 및 담즙산으로 구성되는 군 중에서 선택되는 난용성 약물의 가용화용 점막흡착성 조성물.

【청구항 12】

제 11 항에 있어서, 상기 인지질이 포스파티딜콜린 (PC) 유도체, 포스파티딜에탄올아민 (PE) 유도체, 포스파티딜세린 (PS) 유도체 및 친수성 고분자가 결합된 지질 (polymeric lipid)로 구성되는 군 중에서 선택되는 난용성 약물의 가용화용 점막흡착성 조성물.

【청구항 13】

제 11 항에 있어서, 상기 비이온성 계면 활성제가 폴록사머 (Poloxamer; Pluronic; 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체), 솔비탄 에스테르 (Sorbitan esters; Span), 및 폴리옥시에틸렌 솔비탄 (polyoxyethylene sorbitans; Tween) 및 폴리옥시에틸렌 에테르 (polyoxyethylene ethers; Brij)로 구성되는 군 중에서 선택되는 난용성 약물의 가용화용 점막흡착성 조성물.

【청구항 14】

제 11 항에 있어서, 상기 음이온성 계면 활성제가 포스파티딜세린 (PS) 유도체, 포스파티딘산 (PA) 유도체 및 소듐 도데실 설페이트 (SDS)로 구성되는 군 중에서 선택되는 난용성 약물의 가용화용 점막흡착성 조성물.

【청구항 15】

제 11 항에 있어서, 상기 양이온성 계면 활성제가 1,2-다이올레일-3-트리메틸암모니움 프로판 (DOTAP), 다이메틸 다이옥타데실암모니움 클로라이드 (DDAB), N-[1-(1,2-다이올레일옥시)프로필]-N,N,N-트리메틸암모니움 클로라이드 (DOTMA), 1,2-다이올레일-3-에틸포스포콜린 (DOEPC) 및 3β -[N-[(N',N'-다이메틸아미노)에탄]카바모일]콜레스테롤 (DC-Chol)로 구성되는 군 중에서 선택되는 난용성 약물의 가용화용 점막흡착성 조성물.

【청구항 16】

제 11 항에 있어서, 상기 담즙산이 콜린산, 그의 염 또는 그의 유도체, 데옥시콜린산, 그의 염 또는 그의 유도체, 체노콜린산, 그의 염 또는 그의 유도체, 및 리토콜린산, 그의 염 또는 그의 유도체로 구성되는 군 중에서 선택되는 난용성 약물의 가용화용 점막흡착성 조성물.

【청구항 17】

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 첨가제를 조성물 총중량에 대하여 0.01 ~ 5 중량%의 양으로 추가적으로 함유하는 난용성 약물의 가용화용 점막흡착성 조성물.

【청구항 18】

제 17 항에 있어서, 상기 첨가제가 크레모포어, 토크페롤, 토크페롤 아세테이트, 지방산, 지방산의 에스테르류, 지방산의 알코올류, 알코올 및 폴리올로 이루어진 군 중에서 선택되는 난용성 약물의 가용화용 점막흡착성 조성물.

【청구항 19】

제 18 항에 있어서, 상기 알코올이 메탄올, 에탄올, 프로판올 및 이소프로판올로 이루어진 군에서 선택되는 가용화용 점막흡착성 조성물.

【청구항 20】

제 18 항에 있어서, 상기 폴리올이 에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜 및 폴리에틸렌글리콜로 이루어진 군에서 선택되는 가용화용 점막흡착성 조성물.

【청구항 21】

조성물 총중량에 대하여, 4 내지 90 중량 %의 한 가지 이상의 모노글리세라이드계 화합물을 0.01 내지 90 중량%의 한 가지 이상의 기름에 용해시키는 단계를 포함하여 구성되는 제 1 항에 따른 난용성 약물의 가용화용 점막흡착성 조성물의 제조방법.

【청구항 22】

제 21 항에 있어서, 용이하게 용해시키기 위하여 50 ℃ 이하로 가열하여 용해시키는 방법.

【청구항 23】

총 조성물 중량에 대하여, 4 내지 90 중량%의 한 가지 이상의 모노글리세라이드계 화합물, 0.01 내지 90 중량%의 한 가지 이상의 기름을 0.01 내지 90 중량%의 한 가지 이

상의 유화제와 혼합하여 완전히 용해시켜 점성의 액체를 만드는 단계를 포함하여 구성되는 제 2 항에 따른 난용성 약물의 가용화용 점막흡착성 조성물의 제조방법.

【청구항 24】

제 23 항에 있어서, 용이하게 용해시키기 위하여, 50 ℃ 이하로 가열하여 용해시키는 방법

【청구항 25】

제 23 항에 있어서, 용이하게 용해시키기 위하여, 베쓰형 소니케이터에서 소니케이션 하여 수행하는 방법.

【청구항 26】

제형의 총중량에 대하여, 한 가지 이상의 모노글리세라이드계 화합물 4~90 중량%, 한 가지 이상의 기름 0.01~90 중량% 및 난용성 약물 0.01 ~ 20 중량%를 포함하는 난용성 약물의 가용화용 제형.

【청구항 27】

제 26 항에 있어서, 한 가지 이상의 유화제를 제형의 총 중량에 대하여 0.01 내지 90 중량%의 양으로 추가적으로 함유하는 난용성 약물의 가용화용 제형.

【청구항 28】

제 26 항 또는 제 27 항에 있어서, 상기 모노글리세라이드계 화합물이 모노올레인, 모노팔미톨레인, 모노미리스톨레인, 모노일레이딘, 모노이루이신, 및 식물성 또는 동물성 기름의 트리글리세라이드로부터 반합성된 모노글리세라이드의 혼합물로 구성되는 군 중에서 선택되는 난용성 약물의 가용화용 제형.

【청구항 29】

제 26 항 또는 제 27 항에 있어서, 상기 기름이 트리글리세라이드, 요오드화 기름, 식물성 기름 및 동물성 기름으로 구성되는 군 중에서 선택되는 난용성 약물의 가용화용 제형.

【청구항 30】

제 29 항에 있어서, 상기 트리글리세라이드가 포화 또는 불포화된 탄소수 2 내지 20개의 트리글리세라이드 화합물인 난용성 약물의 가용화용 제형.

【청구항 31】

제 30 항에 있어서, 상기 트리글리세라이드 화합물이 트리아세틴, 트리부티린, 트리카프로인, 트리카프릴린, 트리카프린, 및 트리올레인으로 구성되는 군 중에서 선택되는 난용성 약물의 가용화용 제형.

【청구항 32】

제 29 항에 있어서, 상기 요오드화 오일이 리피오돌, 요오드화 양귀비씨 기름, 에티오돌 및 요오드화 대두유로 구성되는 군 중에서 선택되는 난용성 약물의 가용화용 제형.

【청구항 33】

제 29 항에 있어서, 상기 식물성 기름이 콩기름, 면실유, 올리브유, 양귀비씨 기름, 홍화씨기름 및 참기름으로 구성되는 군 중에서 선택되는 난용성 약물의 가용화용 제형.

【청구항 34】

제 29 항에 있어서, 상기 동물성 기름이 스쿠알란 또는 스쿠알렌인 난용성 약물의 가용화용 제형.

【청구항 35】

제 27 항에 있어서, 상기 유화제가 인지질, 비이온성 계면 활성제, 음이온성 계면 활성제, 양이온성 계면 활성제 및 담즙산으로 구성되는 군 중에서 선택되는 난용성 약물의 가용화용 제형.

【청구항 36】

제 35 항에 있어서, 상기 인지질이 포스파티딜콜린 (PC) 유도체, 포스파티딜에탄올 아민 (PE) 유도체, 포스파티딜세린 (PS) 유도체 및 친수성 고분자가 결합된 지질 (polymeric lipid)로 구성되는 군 중에서 선택되는 난용성 약물의 가용화용 제형.

【청구항 37】

제 35 항에 있어서, 상기 비이온성 계면 활성제가 폴록사머 (Poloxamer; Pluronic; 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체), 솔비탄 에스테르 (Sorbitan esters; Span), 폴리옥시에틸렌 솔비탄 (polyoxyethylene sorbitans; Tween) 및 폴리옥시에틸렌 에테르 (polyoxyethylene ethers; Brij)로 구성되는 군 중에서 선택되는 난용성 약물의 가용화용 제형.

【청구항 38】

제 35 항에 있어서, 상기 음이온성 계면 활성제가 포스파티딜세린 (PS) 유도체, 포스파티딘산 (PA) 유도체 및 소듐 도데실 설페이트 (SDS)로 구성되는 군 중에서 선택되는 난용성 약물의 가용화용 제형.

【청구항 39】

제 35 항에 있어서, 상기 양이온성 계면 활성제가 1,2-다이올레일-3-트리메틸암모늄 프로판 (DOTAP), 다이메틸 다이옥타데실암모늄 클로라이드 (DDAB), N-[1-(1,2-다이올레일옥시)프로필]-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드 (DOTMA), 1,2-다이올레일-3-에틸포스포콜린 (DOEPC) 및 3β -[N-[(N',N'-다이메틸아미노)에탄]카바모일]콜레스테롤 (DC-Chol)로 구성되는 군 중에서 선택되는 난용성 약물의 가용화용 제형.

【청구항 40】

제 35 항에 있어서, 상기 담즙산이 콜린산, 그의 염 또는 유도체, 데옥시콜린산, 그의 염 또는 그의 유도체, 체노콜린산, 그의 염 또는 그의 유도체, 및 리토콜린산, 그의 염 또는 그의 유도체로 구성되는 군 중에서 선택되는 난용성 약물의 가용화용 제형.

【청구항 41】

제 26 항 또는 제 27 항에 있어서, 상기 난용성 약물이 항바이러스제, 스테로이드계 소염제 (SAID), 비스테로이드계 소염제 (NSAID), 항생제, 항진균제, 비타민, 호르몬, 프로스타글란딘, 프로스타사이클린, 항암제, 항대사제, 축동제 (mitotics), 콜린작용성 약물, 안드레날린 길항제, 항경련제, 항불안제, 정온제, 항우울제, 마취제, 진통제, 동화성 스테로이드제, 에스트로젠, 프로게스테론, 글리코사미노글리칸, 폴리뉴클레오타이

드, 혈압강하제, 면역 억제제 및 면역 촉진제로 구성되는 군 중에서 선택되는 난용성 약물의 가용화용 제형.

【청구항 42】

제 26 항 또는 제 27 항에 있어서, 제형의 총중량에 대하여 0.01 ~ 5 중량%의 첨가제를 추가적으로 포함하는 난용성 약물의 가용화용 제형.

【청구항 43】

제 42 항에 있어서, 상기 첨가제가 크레모포어, 토크페롤, 토크페롤 아세테이트, 지방산, 지방산의 에스테르류, 지방산의 알코올류, 알코올 및 폴리올로 구성되는 군 중에서 선택되는 난용성 약물의 가용화용 제형.

【청구항 44】

제 43 항에 있어서, 상기 알코올이 메탄올, 에탄올, 프로판올 및 이소프로판올로 이루어진 군에서 선택되는 난용성 약물의 가용화용 제형.

【청구항 45】

제 43 항에 있어서, 상기 폴리올이 에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜 및 폴리에틸렌글리콜로 이루어진 군에서 선택되는 난용성 약물의 가용화용 제형.

【청구항 46】

제 26 항 또는 제 27 항에 있어서, 경구투여, 구강내 투여, 점막투여, 비강내투여, 복강내 투여, 피하주사, 근육주사, 경피 투여 또는 종양내 투여에 의해 투여되는 난용성 약물의 가용화용 제형.

【청구항 47】

제 26 항 또는 제 27 항에 있어서, 액상(liquid form) 또는 반고상(semi-solid form)인 제형.

【청구항 48】

- 1) 제형의 총중량에 대하여 4 내지 90 중량%의 한 가지 이상의 모노글리세라이드계 화합물을 0.01 내지 90 중량%의 한 가지 이상의 기름에 용해시키는 제 1 단계; 및
- 2) 상기 제 1 단계의 유성용액에 치료적 유효성분으로서 0.01 내지 20 중량%의 난용성 약물을 첨가한 후 교반하여 완전히 용해시키는 제 2 단계를 포함하여 구성되는 제 26 항에 따른 난용성 약물의 가용화용 제형의 제조방법.

【청구항 49】

제 48 항에 있어서, 제 1 단계에서의 용해를 용이하게 하기 위하여, 제 1 단계를 50 ℃ 이하로 가열하여 수행하는 방법.

【청구항 50】

제 48 항에 있어서, 제 2 단계에서의 용해를 용이하게 하기 위하여 50 ℃ 이하로 가열하고 베쓰형 소니케이터에서 소니케이션하여 제 2 단계를 수행하는 방법.

【청구항 51】

한 가지 이상의 모노글리세라이드계 화합물, 한 가지 이상의 기름과 난용성 약물을 섞어서 완전히 용해시키는 단계를 포함하여 구성되는 제 26 항에 따른 난용성 약물의 가용화용 제형의 제조방법.

【청구항 52】

제 51 항에 있어서, 상기 물질의 용해를 용이하게 하기 위하여 50 ℃ 이하로 가열하고 베쓰형 소니케이터에서 소니케이션 하여 용해시키는 방법.

【청구항 53】

1) 제형의 총중량에 대하여 4 내지 90 중량%의 한 가지 이상의 모노글리세라이드계 화합물, 0.01 내지 90 중량%의 한 가지 이상의 기름을 0.01 내지 90 중량%의 한 가지 이상의 유화제와 함께 완전히 용해시켜 점성의 액체를 만드는 제 1 단계; 및

2) 상기 제 1 단계의 액체를 난용성 약물과 혼합하여 균일한 상을 제조하는 제 2 단계를 포함하여 구성되는 제 27 항에 따른 난용성 약물의 가용화용 제형의 제조방법.

【청구항 54】

제 53 항에 있어서, 상기 제 1 단계의 용해를 용이하게 하기 위하여 50 ℃ 이하로 가열하여 제 1 단계를 수행하는 방법.

【청구항 55】

제 53 항에 있어서, 상기 제 2 단계의 용해를 용이하게 하기 위하여 50 ℃ 이하로 가열하여 제 2 단계를 수행하는 방법.

【청구항 56】

제 53 항에 있어서, 상기 제 2 단계의 용해를 용이하게 하기 위하여 베쓰형 소니케이터에서 소니케이션 하여 제 2 단계를 수행하는 방법.

【청구항 57】

1) 제형의 총중량에 대하여 0.01 내지 90 중량%의 한 가지 이상의 기름을 0.01 내지 20 중량%의 난용성 약물과 완전히 용해시켜 난용성 약물 용액을 만드는 제 1 단계; 및

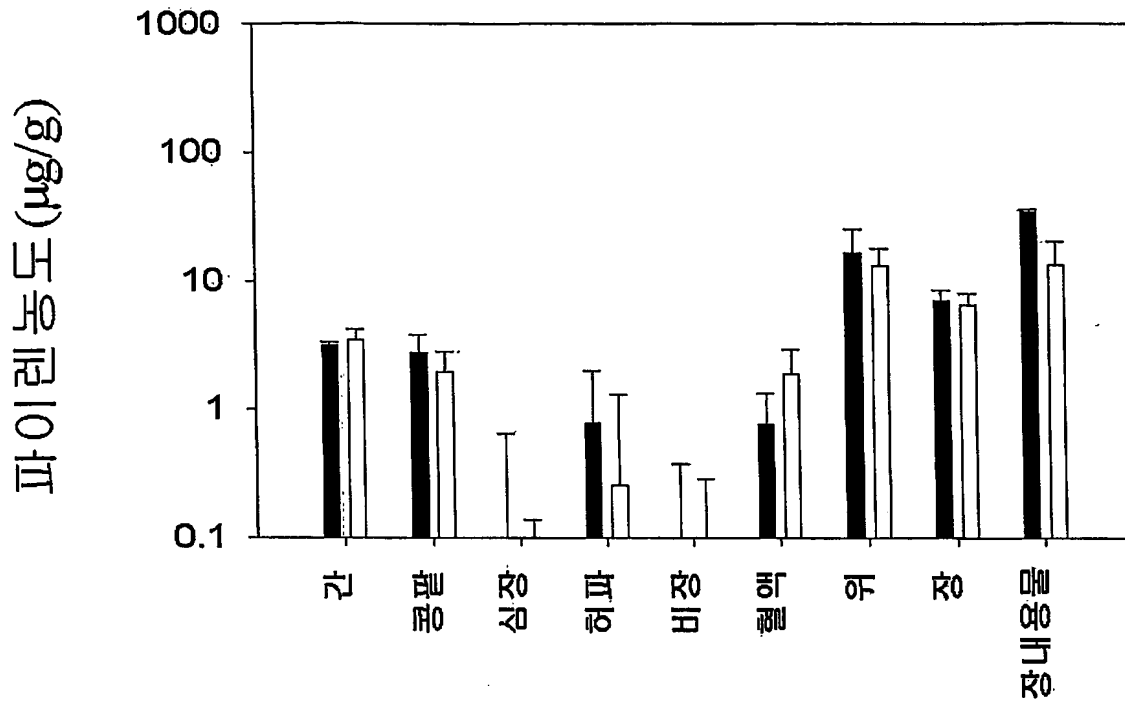
2) 상기 제 1 단계의 난용성 약물 용액을 제형의 총중량에 대하여 0.01 내지 90 중량%의 한 가지 이상의 유화제 및 4 내지 90 중량%이 한 가지 이상의 모노글리세라이드계 화합물과 혼합하여 균일한 상을 제조하는 제 2 단계를 포함하여 구성되는 제 27 항에 따른 난용성 약물의 가용화용 제형의 제조방법.

【청구항 58】

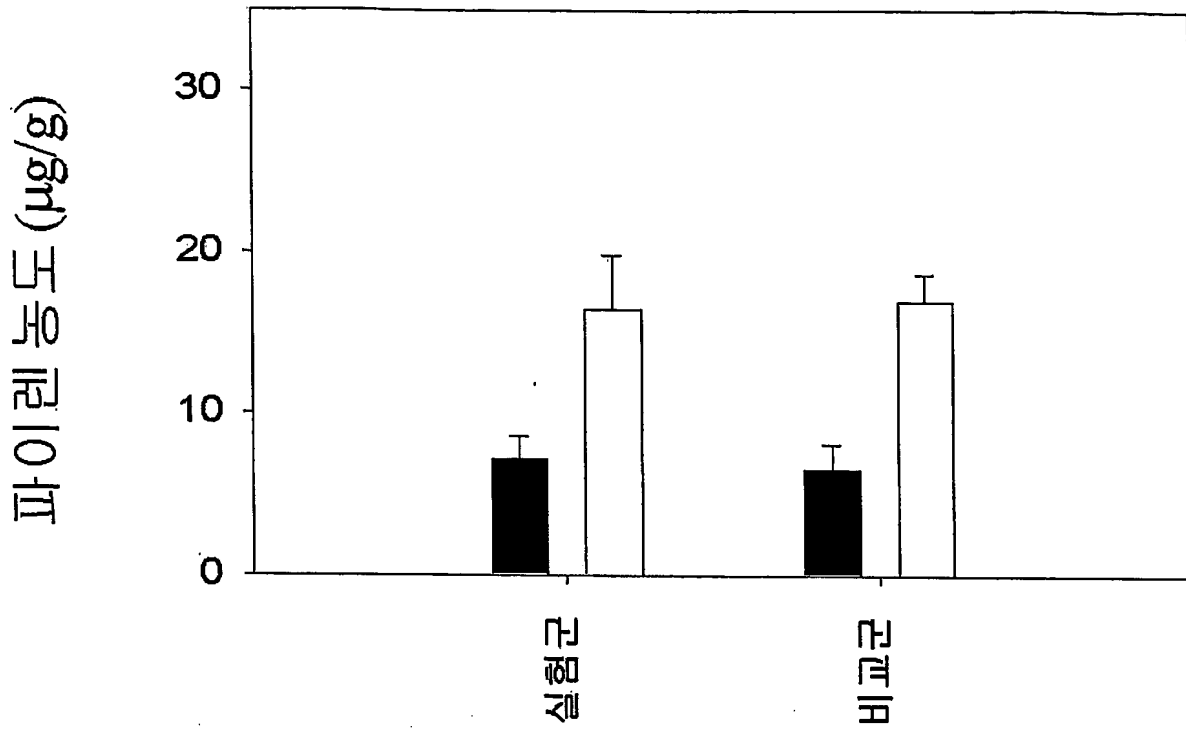
제 57 항에 있어서, 상기 제 2 단계에서의 용해를 용이하게 하기 위하여 50 ℃ 이하로 가열하고 베쓰형 소니케이터에서 소니케이션 하여 제 2 단계를 수행하는 방법.

【도면】

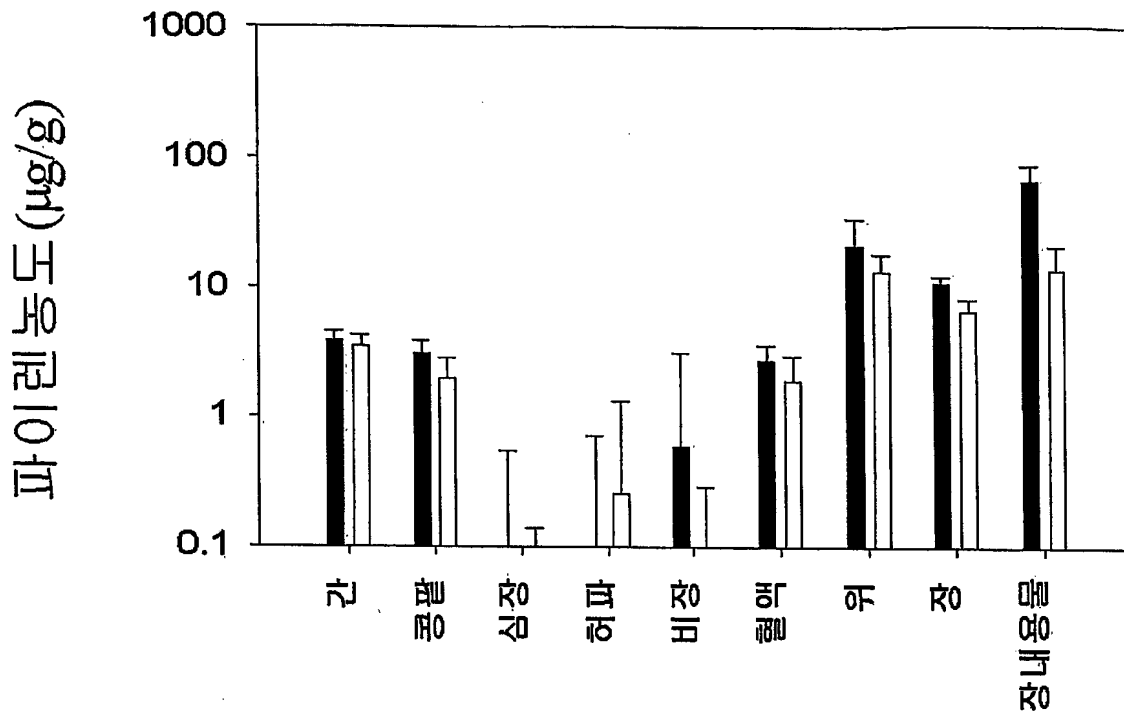
【도 1】



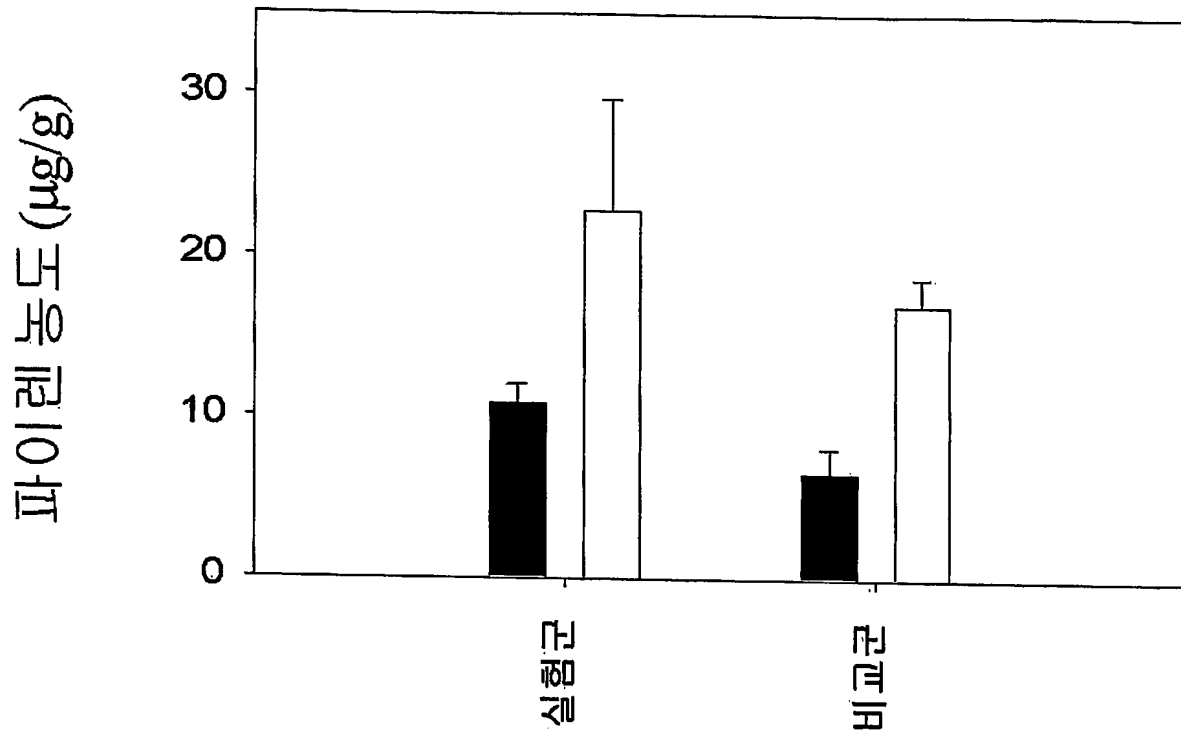
【도 2】



【도 3】



【도 4】



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.